

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

1000

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

par

René-Armand ROUX

né le 9 octobre 1933, à Saint-Leu-la-Forêt (S.-et-O.)

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 1960

CONSIDÉRATIONS SUR L'ACTION DE CERTAINS SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE EN CARDIOLOGIE

Professeur : M. DE GENNES,

Professeur de clinique médicale propédeutique.

IMPRIMERIE GUILLEMOT ET DE LAMOTHE

11, RUE CAIL, PARIS-X^e.

1961

CONSIDÉRATIONS
SUR L'ACTION DE CERTAINS SELS
DE L'ACIDE ASPARTIQUE
EN CARDIOLOGIE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

par

René-Armand ROUX

né le 9 octobre 1933, à Saint-Leu-la Forêt (S.-et-O.)

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 1960

CONSIDÉRATIONS SUR L'ACTION DE CERTAINS SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE EN CARDIOLOGIE

Professeur : M. DE GENNES,
Professeur de clinique médicale propédeutique.



IMPRIMERIE GUILLEMOT ET DE LAMOTHE
11, RUE CAIL, PARIS-X^e.

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553815_0033

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE

*qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Avec mes remerciements les
plus respectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LIAN

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PROFESSEUR HONORAIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN HONORAIRE DES HÔPITAUX

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

AU DOCTEUR MELON

CARDIOLOGUE A L'HÔPITAL DE VAUGIRARD

AU MÉDECIN-COLONEL R. MOYNIER

A MONSIEUR GUIOT

BIOLOGISTE

A MONSIEUR CHARETON

PHARMACIEN

A MONSIEUR LEGUEN

PHARMACIEN

*qui m'ont fourni avec la plus
grande bienveillance la matière
essentielle de cette thèse.*

AU DOCTEUR JACQUES DEBAT

*dont la précieuse sollicitude et la
générosité m'ont permis d'effectuer
ce travail.*

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

Toute mon affection.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BROcq (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALIER (P.), DERRÉ (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LÉVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN

M. Léon BINET, Membre de l'Institut.

ASSESSEUR

M. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.).
Anatomie (chaire à titre personnel)	DELMAS (A.).
Anatomie pathologique	DELARUE (J.).
Anesthésiologie ..	BAUMANN (J.).
Bactériologie	FASQUELLE (R.).
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.).
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports	CHAILEY-BERT (P.).
Biologie médicale	FAUVERT (R.).
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.).
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy) ..	REDON (H.).
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.).
Cliniques chirurgicales {	SICARD (A.).
	QUENU (J.).
	MÉNÉGAUX (G.).
	GOSSET (J.).
Clinique de chirurgie infantile et ortho- pédique (Enfants-Malades)	MOULONGUET (P.).
Clinique chirurgicale orthopédique et répa- ratrice (Cochin)	FÈVRE (M.).
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	GAUDART d'ALLAINES (F. de).
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.).
Clinique génétique médicale (Enfants- Malades)	DECOURT (J.).
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.).
Clinique des maladies cutanées et syphili- tiques (Saint-Louis)	FUNCK-BRENTANO (P.).
Clinique des maladies des enfants (Enfants- Malades)	DEGOS (R.).
Clinique des maladies infectieuses (Claude- Bernard)	CATHALA (J.).
	MOLLARET (P.).

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	
Cliniques médicales	{ Broussais Cochin

Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.).
Pharmacologie et matière médicale .	CHEYMOL (J.).
Physiologie	BINET (L.).
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.).
Physique médicale	DOGNON (A.).
Radiologie médicale .	DESGREZ (H.).
Technique chirurgicale .	PATEL (J.).
Thérapeutique	BROUET (G.).

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	{ CABROL (C.).
	{ COUINAUD (C.).
	{ OLIVIER (G.).
Anatomie pathologique .	{ GAUTHIER-VILLARS
	{ (M ^{lle} P.), Pr. s. ch.
	{ BUSSET (F.).
	{ GOUYGOU (Ch.).
	{ ORCEL (L.).
Anesthésiologie	{ PAILLAS (J.).
	{ VOURC'H (G.).
Bactériologie	{ NEVOT (A.), Pr. s. ch.
	{ BARBIER (P.).
	{ CHRISTOL (D.).
	{ TOURNIER (P.).
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.), Pr. s. ch.
	{ POLONOVSKI (J.), m. conf.
Biologie médicale	{ SCHAPIRA (G.), m. conf.
	{ BOURLIÈRE (F.), m. conf.
Carcinologie	{ DENOIX (P.).
	{ MATHÉ (G.).
Dermato-syphiligraphie	{ DUPERRAT (B.).
Electro-radiologie	{ LEDOUX-LEBARD (G.).
Embryologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.).
	{ BILSKI-PASQUIER (G.).
Hématologie	{ DAUSSET (J.).
	{ GOUJARD (R.), Pr. s. ch.
Histologie	{ MAROIS (M.).
	{ RACADOT (J.).
Hydrologie	{ CORNET (A.).
	{ BOYER (J.), Pr. s. ch.
Hygiène	{ CORRE-HURST (M ^{me} L.).
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.).
	{ DUPONT (V.).
	{ DEROBERT (L.), Pr. s. ch.
Médecine légale	{ HADENGUE (A.).
	{ FOURNIER (E.).
	{ GUENIOT (M.).
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.).
Neuro-chirurgie	{ DAVID (M.).
Neurologie	{ LHERMITTE (F.).

MM.

	GRANJON (A.).
	HERVET (E.).
	LE LORIER (G.).
Obstétrique	MORIN (P.).
	MUSSET (R.).
	ROBEY (M.).
	THOYER-ROZAT (J.).
	BREGEAT (P.).
Ophthalmologie	SARAUX (H.).
	JUDET (R.).
Orthopédie	RAMADIER (J.).
	DEBAIN (J.).
Oto-rhino-laryngologie	BRUMPT (L.-C.), Pr. s. ch.
Parasitologie	CHABAUD (A.).
	BARCAT (J.).
	BINET (J.-P.).
	CAUCHOIX (J.).
	CHATELIN (C.-L.).
	DUBOST (Ch.).
	DUBOST (Cl.).
	FAUREL (J.).
Pathologie chirurgicale	FLABEAU (F.).
	GERMAIN (A.).
	LAURENCE (G.), ag. per.
	LORTAT-JACOB (J.-L.).
	LOYGUE (J.).
	MERCADIER (M.).
	PERROFIN (J.).
	ROBERT (H.).
	THOMERET (G.).
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.).
	GROSNIER (J.).
	HARTMANN (L.).
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.).
	MAURICE (J.).
	PLAS (F.).
	RICHET (G.).
	AUSSANNAIRE (M.).
	BOUR (H.).
	BOUVIER (J.).
	BOUVRAIN (Y.).
	BRICAIRE (H.).
	BRISAUD (H.).
	BROCARD (H.).
	BUGE (A.).
	CASTAIGNE (P.), m. conf.
Pathologie médicale	CATINAT (J.).
	CONTAMIN (F.).
	COURY (C.).
	FRÉZAL (J.).
	HOUSSET (E.).
	LAROCHE (Cl.).
	LESOBRE (R.).
	MACREZ (C.).
	NICK (L.).
	PÉQUIGNOT (H.), m. conf.
	ROYER (P.).
	WOLFROMM (R.).

MM.

Pédiatrie-puériculture	{	JOSEPH (R.).
		MANDE (R.).
		MOZZICONACCI (P.).
		POLONOVSKI (C.).
		ROSSIER (A.).
Pharmacologie	{	LÉVY (M ^{lle} J.), Pr. s. ch.
		BOISSIER (J.).
		LECHAT (P.).
Physiologie	{	PARROT (J.), Pr. s. ch.
		DEJOURS (P.).
Physique médicale	{	GOUCEROT (L.), m. conf.
Pneumo-phtisiologie	{	KREIS (B.).
Psychiatrie	{	PICHOT (P.).
Psychiatrie infantile	{	DUCHÉ (D.).
Rhumatologie	{	DELBARRE (F.).
Stomatologie	{	CERNEA (P.).
		CHAPUT (M ^{me} A.), m. c.
		agr.
Thérapeutique	{	GRELLET (M.).
		CHASSAGNE (P.).
Urologie	{	LAMOTTE (M.).
		QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique chirurgicale	{	ABOULKER (P.).
		AMELINE (A.).
		HUGUIER (J.).
		LÉGER (L.).
		OLIVIER (C.).
		PADOVANI (P.).
		POILLEUX (F.).
		ROUX (M.).
		VERNE (J.-M.).
		HAGUENEAU (J.), Pr. s. ch.
Clinique médicale	{	BOUDIN (G.).
		CONTE (M.).
		DOMART (A.).
		MILLIEZ (P.).
		PERRAULT (M.).
Clinique neuro-rhumatologique	{	RAMBERT (P.).
		THIEFFRY (S.).
		TURIAF (J.).
		SÈZE (S. de).
		GRASSET (J.).
Clinique obstétricale	{	LEPAGE (F.).
		MAYER (M.).
		MERCER (R.).
		RAVINA (J.).
Clinique ophtalmologique	{	DESVIGNES (P.).
		OFFRET (G.).
Clinique oto-rhino-laryngologique	{	MADURO (R.).
Clinique pédiatrique et puériculture	{	LAPLAINE (R.).

Clinique psychiatrique	BARUK (H.).
Clinique urologique	KUSS (R.).

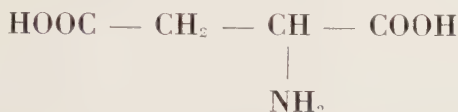
IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Bactériologie	HAUDUFROY (P.), Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI, Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	LÉNA (J.).
Secrétaires	BEURLAND (M ^{me} H.).
	CHARENTREUIL (M ^{lle} G.).
	HURE (M ^{lle} A.).
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	HAHN (Dr A.).
Conservateurs	DUMAITRE (M ^{lle} P.).
	GOICHON (M ^{lle} A.-M.).
	CONTET (M ^{me} J.).
Bibliothécaires	LAURENT (M ^{lle} H.).
	LE NOIR (G.).
	QUIÉVREUX (E.).

I. — L'ACIDE ASPARTIQUE

L'acide aspartique de formule développée

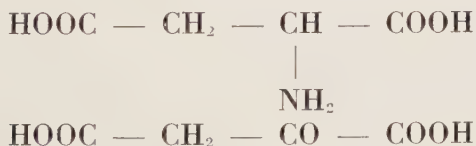


est un diacide monoaminé, très répandu, non essentiel, glycoformateur, qui apporte aux chaînes polypeptidiques un radical porteur d'une fonction acide libre.

Ce diacide occupe une place essentielle dans le métabolisme intermédiaire qui met en relation glucides, lipides et protides.

A. — L'ACIDE ASPARTIQUE PERMET LA RELANCE DU CYCLE DE KREBS.

Par désamination oxydative ou par transamination, l'acide aspartique donne naissance à l'acide oxaloacétique, maillon du cycle tricarboxylique de Krebs.



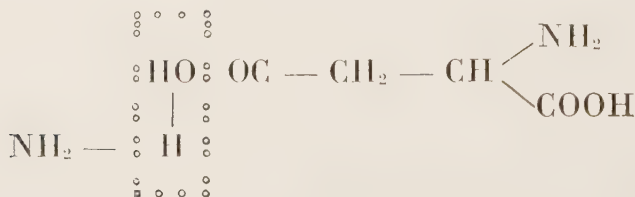
B. — L'ACIDE ASPARTIQUE « CAPTE » LES RADICAUX CO_2 ET NH_3 ET PERMET LEUR INTRODUCTION DANS LE CYCLE DE L'URÉE.

— Il permet la transformation d'ornithine en citrulline (par l'intermédiaire de l'acide carbamyl-aspartique),

— la transamination entre l'acide aspartique et la citrulline entraîne la formation d'acide argino-succinique qui libère enfin l'arginine.

C. — L'ACIDE ASPARTIQUE
EST UN RÉCEPTEUR D'AMMONIAQUE.

Non seulement il entraîne l'élimination du radical NH_2 , mais il en assure la neutralisation dans l'organisme en formant avec lui une amide : l'asparagine.

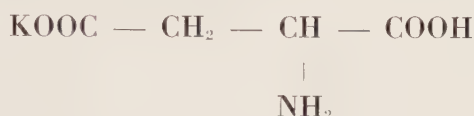


On a pu ainsi dire que l'acide aspartique était une véritable « plaque tournante » du métabolisme intermédiaire.

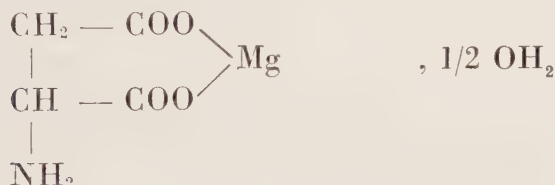
II. — LES ASPARTATES

On étudie principalement :

a) *L'aspartate monopotassique ou aspartate acide de potassium.*



b) *L'aspartate de magnésium.*



Pourquoi a-t-on choisi une association d'aspartate de potassium et d'aspartate de magnésium ?

a) L'ion K^+ est indispensable au maintien de l'équilibre ionique de la cellule ainsi qu'à sa repolarisation : en effet, dans la contraction musculaire les ions K^+ passent de l'espace intra à l'espace extra-cellulaire.

D'autre part, la fuite de potassium accompagne toute agression.

b) L'ion Mg^{++} joue un rôle primordial dans toutes les réactions enzymatiques du cycle de Krebs.

III. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ L'ANIMAL

A. — ON UTILISE :

a) *Un soluté composé de :*

— aspartate monopotassique	4 g
— aspartate de magnésium	6 g
— eau distillée q.s.p.	100 ml
<i>en ampoules de 10 ml</i>	

b) *Des comprimés dragéifiés :*

— aspartate monopotassique . .	0,25 g
— aspartate de magnésium . . .	0,25 g , 1/2 OH ₂
<i>excipient q.s.</i>	

Il est à souligner que les aspartates ne doivent pas être mis en présence de solutions par trop alcalines sous peine d'avoir un dégagement d'ammoniaque en des points de la fonction aminée.

B. — TOXICITÉ ET INTOLÉRANCES.

1° *Toxicité aiguë.*

— La toxicité aiguë de l'aspartate de potassium est celle de l'ion K⁺, or dans un gramme d'aspartate monopotassique, il n'y a que 228 milligrammes de potassium.

Chez la souris l'aspartate de potassium a une D.L. 50 de 425 mg/kg par voie intraveineuse.

— L'aspartate de magnésium a une D.L. 50 chez la souris de 272 mg/kg par voie intraveineuse.

2° *Toxicité chronique des aspartates de potassium et de magnésium.*

Très faible chez le rat, malgré les incidents locaux liés aux injections journalières, les animaux prennent du poids par rapport aux témoins, ce qui montre le rôle anabolisant de l'aspartate.

3° *Intolérance.*

Les rares troubles du transit intestinal (diarrhées) sont dus à l'ion Mg^{++} , et cèdent rapidement, malgré la poursuite du traitement.

4° *Aspartate et appareil cardio-vasculaire.*

Chez des chiens soumis à une perfusion de 10 ml par kilogramme et par heure, on ne note pas de perturbations électrocardiographiques.

C. — ETUDE EXPÉRIMENTALE.

1° *Laborit et ses collaborateurs* créent un infarctus du myocarde expérimental chez le lapin par ligature de l'artère coronaire antérieure.

« L'injection intraveineuse d'aspartate de potassium améliore les perturbations électrocardiographiques considérablement, mais pour quelques minutes seulement.

« L'injection de sel de magnésium les aggraverait plutôt, mais pratiquée à la suite du sel de potassium, elle renforce l'amélioration obtenue avec ce dernier. La solution combinée provoque une amélioration des signes électriques plus nette et surtout plus durable. »

Il semble, d'après LABORIT, que ce soit sur un phénomène métabolique global du myocarde qu'agissent les sels magnésien et potassique de l'acide aspartique.

2° *De même Selye* a réalisé chez différentes espèces animales des nécroses myocardiques par l'injection de certaines substances minéralocorticoïdes combinée à l'administration de sels de sodium.

L'injection de sels de potassium et de magnésium interdisait l'apparition de ces lésions.

3° *Trezbski* (*Bull. Ac. polonaise des Sciences*, n° 7, 1959) étudiant l'augmentation de la résistance à l'anoxie du cœur perfusé avec des sels de l'acide aspartique montre que :

- ils ne troublent pas le rythme *in vitro* ;
- ils augmentent légèrement l'amplitude systolodiastolique aux dépens de la phase diastolique ;
- ils améliorent l'action systolique des cœurs en état d'hypodynamie.

4° Dans une étude qui va être prochainement publiée le professeur LAMARCHE, de Nancy, perfuse des cœurs isolés de cobaye avec une solution de CHENOWETH et KÆLLE, puis ce liquide est remplacé peu à peu par un liquide de même composition que le précédent, également oxygéné, et à une même température, mais contenant de l'aspartate de potassium et de magnésium en concentration variable.

Un enregistrement graphique montre une très nette augmentation de l'amplitude des contractions cardiaques (le maximum a lieu pour une concentration d'environ 10 ml/litre, soit :

- aspartate de Mg 600 mg/l
- aspartate de K 400 mg/l)

le rythme cardiaque n'est pratiquement pas modifié.

Le point essentiel à souligner est que cette augmentation de travail a lieu sans modification du débit coronarien.

Le professeur LAMARCHE étudia ensuite la réponse du cœur isolé à l'anoxie avec et sans aspartate.

Quand le liquide de perfusion n'est plus oxygéné, l'amplitude des contractions cardiaques diminue jusqu'à l'arrêt.

Si l'on ajoute au liquide non oxygéné une solution d'aspartate de potassium et de magnésium, la diminution d'amplitude des contractions cardiaques est beaucoup moins rapide.

Si le débit coronarien lors de l'anoxie en milieu de CHENOWETH et KÆLLE a augmenté, il n'est pas modifié lorsque le liquide (toujours non oxygéné) contient de l'aspartate de magnésium et de potassium.

5° *Expérimentation de Guiot sur le cheval de course.*

L'expérimentation a été faite sur des chevaux en période d'entraînement pour les courses plates et d'obstacles.

Les poids des chevaux expérimentaux étant très proches, il fut administré *per os* chaque jour, à chaque cheval :

— 500 mg d'aspartate de potassium ;

— 500 mg d'aspartate de magnésium,

le poids moyen des animaux étant de 450 kg.

GUIOT releva avant et après la période expérimentale électrocardiogramme et courbe intensité-temps.

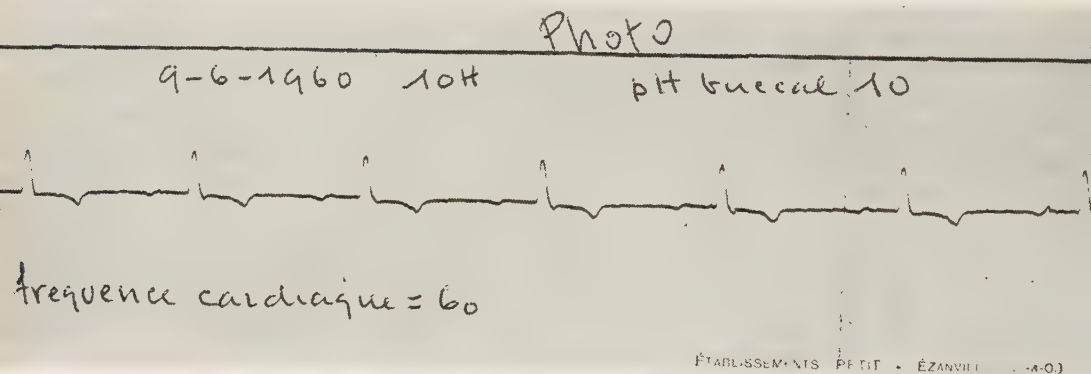
Chaque cheval était sous surveillance électrocardiographique depuis trois à six mois et son pH buccal régulièrement mesuré.

Voici la photo copie de documents établis.

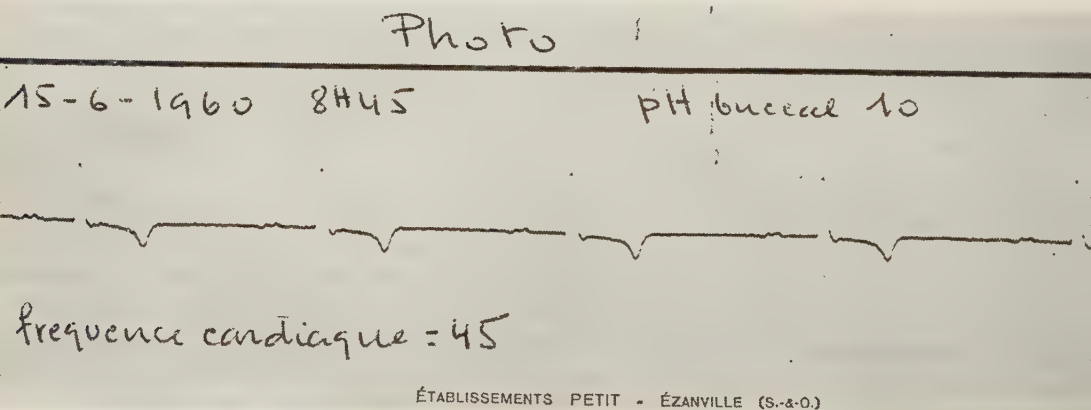
CHEVAUX A - B - C.

- Pas de modification du pH buccal.
- Evolution vers la bradycardie.
- Complexes auriculo-ventriculaires et particulièrement l'onde T de plus grande amplitude.
- Courbe intensité-temps abaissée traduisant un phénomène de repolarisation.

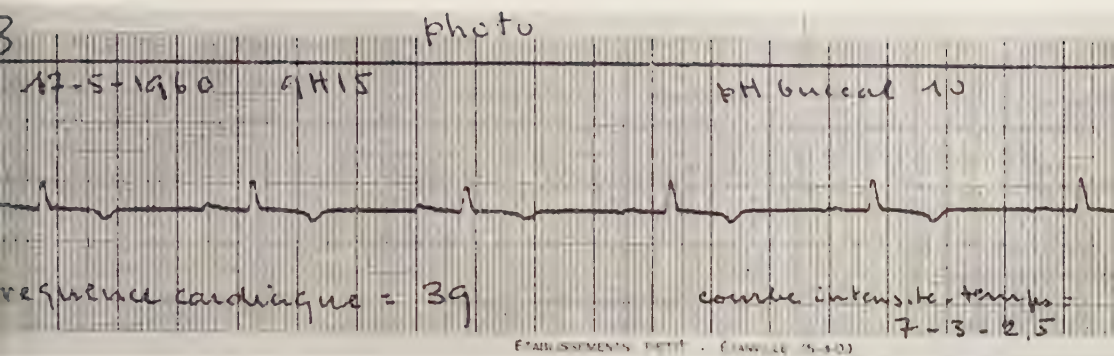
CHEVAL A



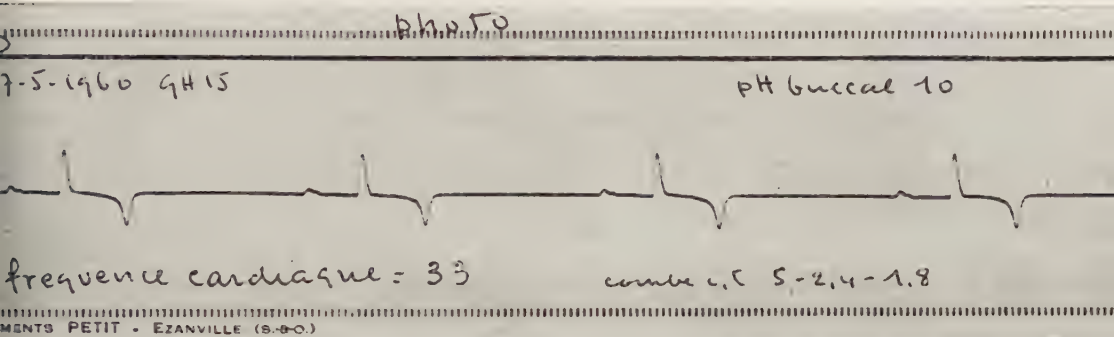
CHEVAL A



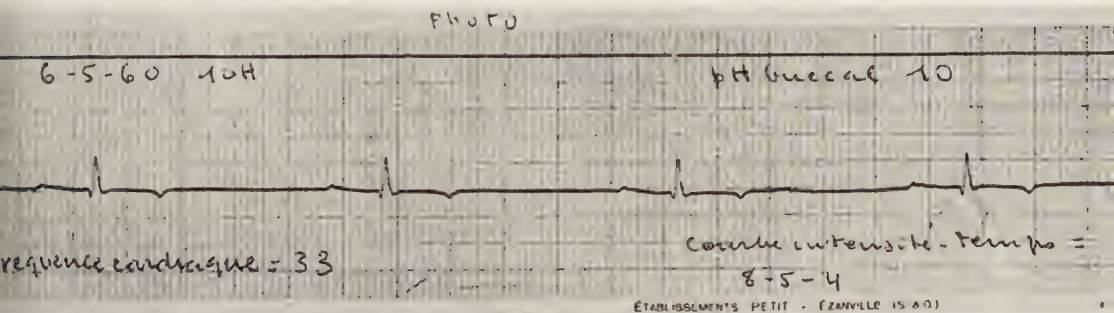
CHEVAL B



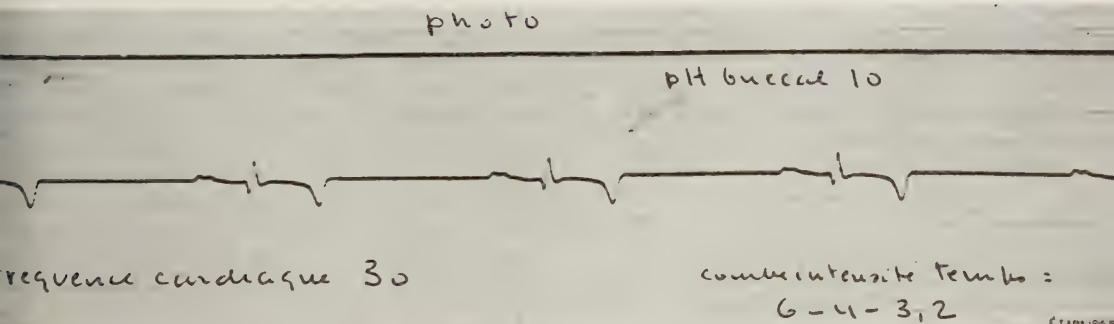
CHEVAL B



CHEVAL C



CHEVAL C



CHEVAL D

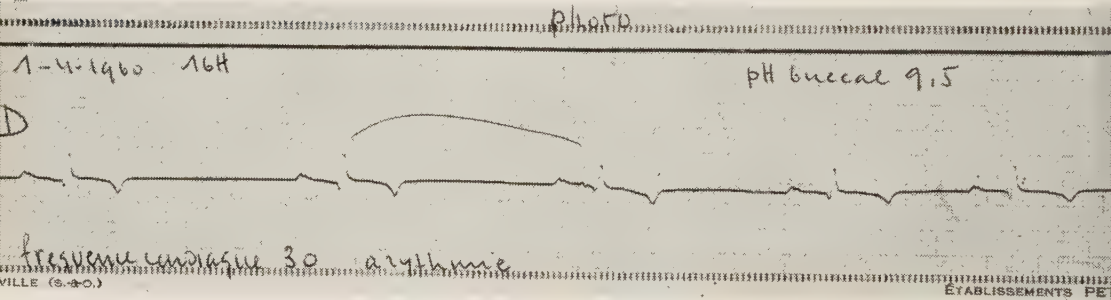
1. *Avant la prise d'aspartate de potassium et de magnésium :*

- légère arythmie ;
- pH buccal 9,5.

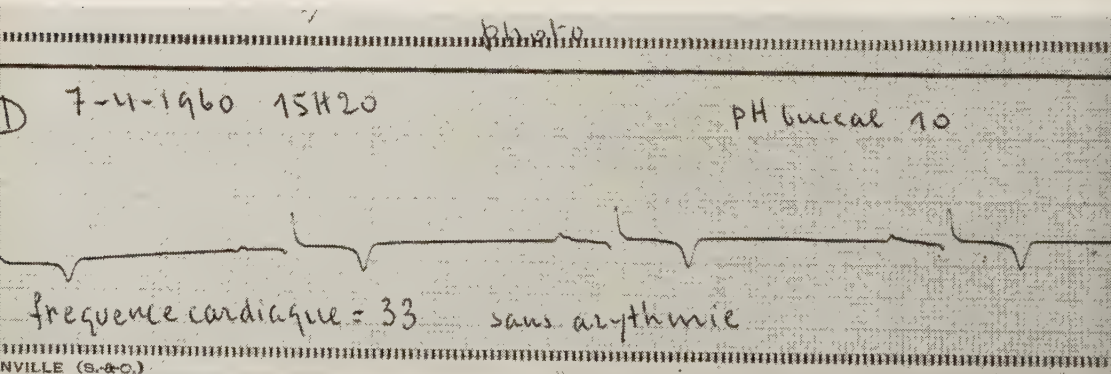
2. *Après six jours de traitement :*

- plus d'arythmie ;
- tracé de plus haut voltage ;
- onde T plus profonde ;
- pH buccal 10.

CHEVAL D



CHEVAL D



CHEVAL E

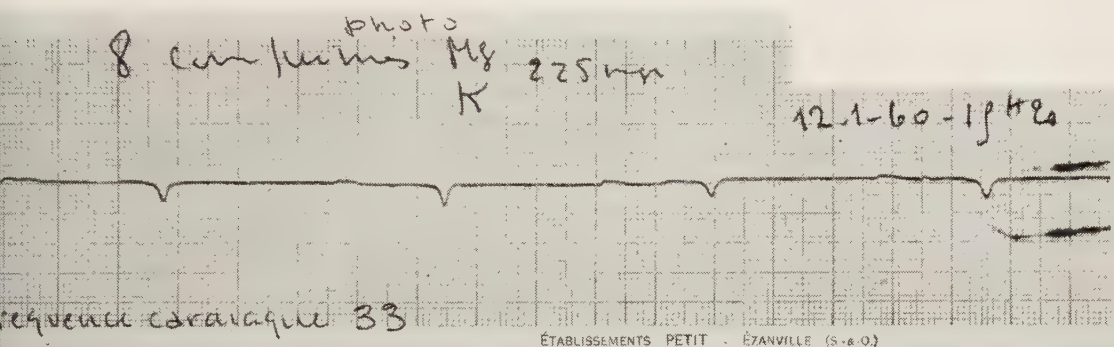
Sur le premier tracé on note :

- disparition du complexe Q R S.

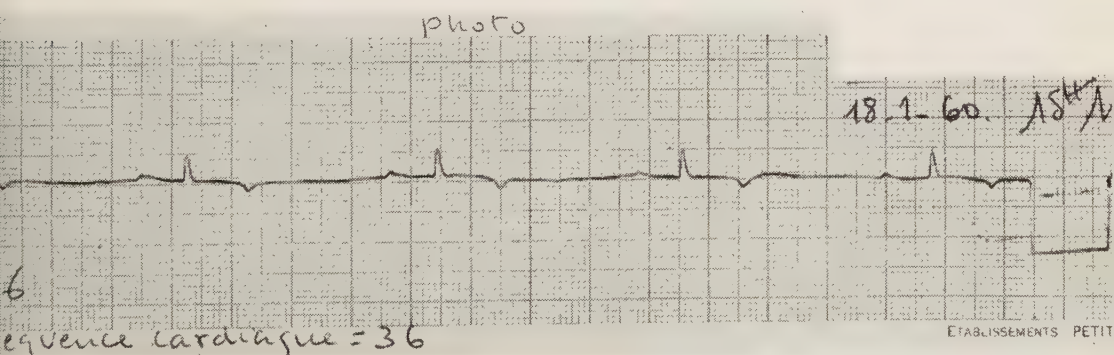
Sur le second tracé :

- normalisation des complexes ;
- le rythme cardiaque s'est un peu accéléré (ce que l'on observe rarement) ;
- toutefois l'amélioration du tracé reste évidente.

CHEVAL E



CHEVAL E



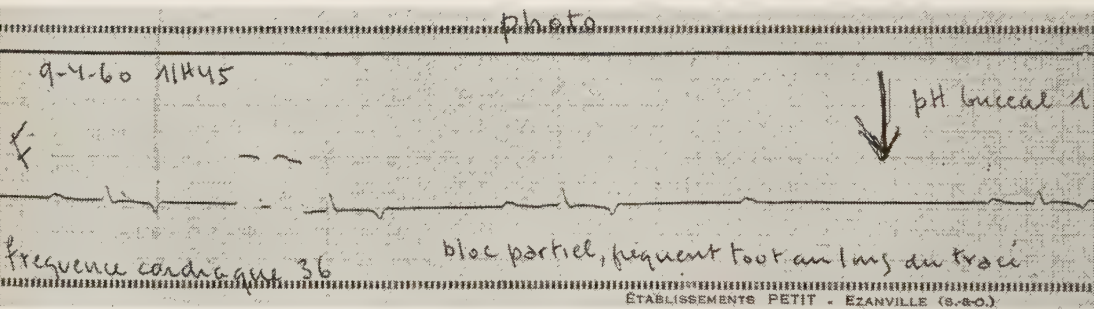
CHEVAL F

Animal très diminué avec blocs totaux et partiels.

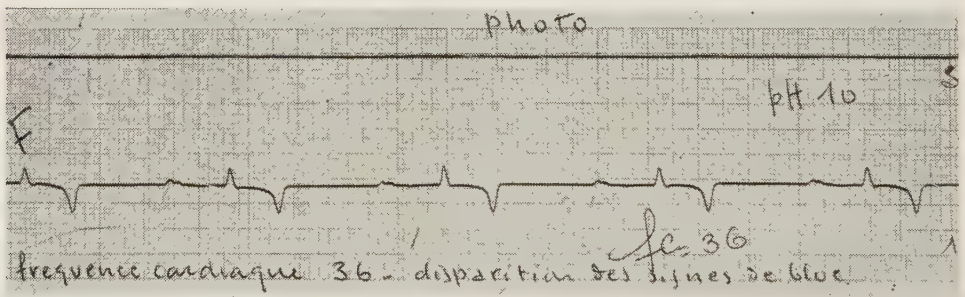
Après traitement par l'aspartate de potassium et de magnésium :

- l'augmentation d'amplitude de l'E.C.G. du sixième jour est évidente ;
- les signes de bloc ont totalement disparu ;
- le pH buccal reste à 10.

CHEVAL F



CHEVAL F



Ces quelques observations sont extraites d'une étude au cours de laquelle d'autres substances ont été examinées : l'A.T.P., l'U.T.P., la pyridoxine, associés ou non aux glucose, fructose, lévulose, dont on voulait connaître la valeur énergétique.

Ces diverses substances n'ont à aucun moment déterminé les modifications du genre de celles relevées dans l'étude présentée.

L'action repolarisante et facilitant la conduction est des plus évidentes pour une série d'essais poursuivis sur des animaux parfaitement contrôlés du point de vue diététique en général et entraînement athlétique en particulier.

ÉTUDE CHEZ L'HOMME

1° *Tolérance.*

a) *Voie buccale.*

Excellente : des doses de 8 à 10 grammes par jour sont parfaitement tolérées.

b) *Voie intraveineuse.*

LABORIT et KIND ont perfusé des doses de 1 ml par kilogramme et par heure d'une solution à 10 % d'aspartate double *sans entraîner de modifications* de l'E.C.G., ni de troubles subjectifs.

2° *Clinique.*

Le professeur LIAN a étudié l'aspartate de potassium et de magnésium dans l'angine de poitrine.

Chez 28 malades souffrant d'angor coronarien souvent depuis cinq à huit années.

Différents médicaments n'avaient amené qu'une sédation très insuffisante.

L'aspartate de potassium et de magnésium a été prescrit sous forme de comprimés à 0,25 gramme de chaque sel à la dose de 3 à 4 comprimés par jour.

On ne note qu'une seule gastralgie.

Résultats

Chez 27 de ces 28 malades il y eut une amélioration nette :

— *légère dans 2 cas :*

Au lieu d'une crise quotidienne les sujets ne ressentirent qu'une à deux crises hebdomadaires.

— *moyenne dans 7 cas.*

— *grande ou complète dans 18 cas :*

Par exemple une crise quotidienne au lieu de 5 à 6 crises par jour. Chez quelques malades les crises ont totalement disparu.

Le professeur LIAN conclut :

« ... que l'aspartate de potassium et de magnésium est capable de provoquer une amélioration nette de la fréquence et de l'intensité des crises angineuses dans l'artériosclérose des artères coronaires. »

De même, le médecin-colonel R. MOYNIER a observé des améliorations très intéressantes chez des sujets souffrant de précordialgies et de dyspnée permanente augmentant à l'effort, grâce à l'aspartate de potassium et de magnésium pris par voie buccale.

Cette disparition des précordialgies et de la dyspnée d'effort persistait parfois trois à six mois après l'arrêt du traitement.

Dans d'autres cas, ces symptômes réapparaissaient dès la cessation de la prise du médicament.

Le médecin-colonel R. MOYNIER a également étudié l'action de l'aspartate de potassium et de l'aspartate de magnésium.

1° *Dans un cas de myocardite post-typhique avec :*

- précordialgies ;
- dyspnée ;
- extra-systoles et tachyarythmie ;
- l'E.C.G. montrait une inversion de l'onde T.

Un traitement par comprimés entraîne une disparition rapide des symptômes cliniques et électriques.

L'amélioration persiste après une année.

2° *Chez un sujet atteint d'une endocardite post-typhique avec :*

- essoufflement intense, même au repos ;
- effort entraînant des phénomènes pré-syncopaux ;
- E.C.G. montrant une inversion de T.

On institue un traitement de huit jours avec 8 comprimés d'aspartate de potassium et de magnésium pris au cours des repas — puis quinze jours, 6 comprimés, pris également au cours des repas.

Résultats

- Normalisation de l'E.C.G. ;
- Gain de poids d'un kilogramme ;
- Etat satisfaisant, pas d'incident.

Le docteur Melon étudia l'aspartate dans :

- l'infarctus du myocarde et ses séquelles ;
- l'état de mal angineux ;
- les syndromes coronariens mineurs ;
- la dyspnée d'effort des vieillards et des obèses ;
- l'hypertension artérielle.

La voie orale fut presque toujours utilisée à l'exception d'un cas d'infarctus du myocarde où l'on a utilisé l'aspartate par voie intraveineuse, qui fut d'ailleurs vite remplacée par la prise de comprimés.

Tolérance.

De même que le professeur LIAN, le docteur MELON a toujours constaté une excellente tolérance à la dose de 3 à 4 comprimés dragéifiés à 25 centigrammes d'aspartate de potassium et d'aspartate de magnésium.

Résultats

A. — DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE.

Voici deux observations dues au docteur MELON :

1° D^r D..., 63 ans :

- souffre de crises angineuses depuis dix ans ;
- le 15 janvier 1959 fait une crise douloureuse rétrosternale de longue durée.

A son arrivée à l'hôpital on note :

- T.A. normale à 14/7 ;
- cœur un peu rapide ;
- E.C.G. normal.

Mise au repos et traitement anticoagulant conseillés, mais le malade n'en fait rien et continue son activité.

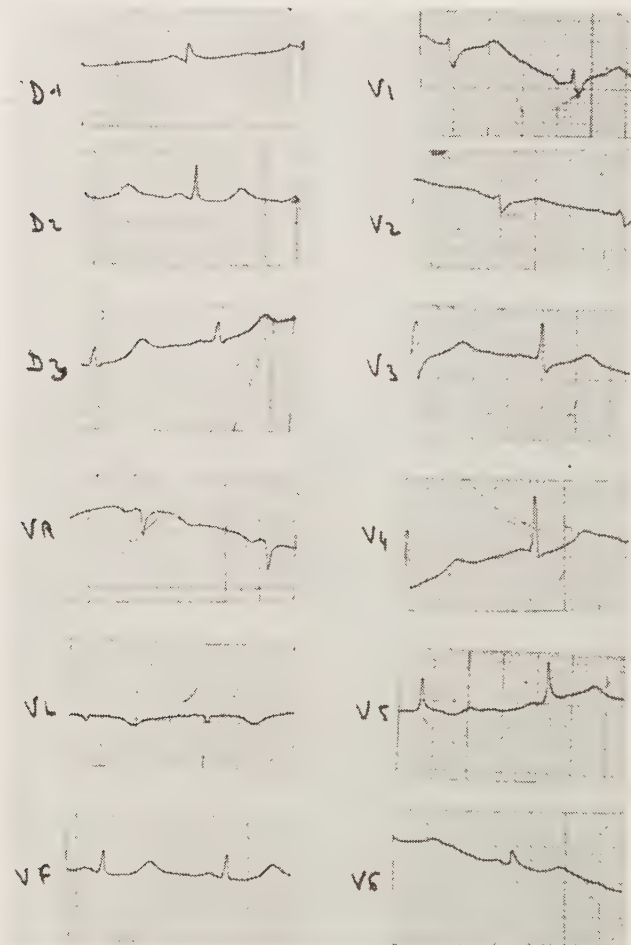
— Dans la nuit du 19 au 20 janvier 1959, crise douloureuse, longue, qui dure depuis six heures quand le malade est hospitalisé.

L'on note alors :

- état de choc avec collapsus cardio-vasculaire ;
- tension artérielle basse avec maximum à 8 ;
- cœur rapide et galop présystolique.

L'E.C.G. montre des signes électriques très discrets :

- petite onde Q en D₁, VL (tracé n° 1) ;
- décalages inférieurs de ST en V₃, V₄, V₅,
faisant porter le diagnostic d'infarctus sous-endocardique antérieur probable.



Traitement

- Anticoagulants ;
- Opiacés ;
- Aspartate de potassium et de magnésium en perfusion à 0,20 g.

A partir du sixième jour, le malade refuse toute injection ainsi que la prise d'anticoagulants.

On le met alors à l'aspartate *per os* 1 g le matin et aux tranquillisants.

Travaille dans son lit, et malgré l'interdiction se lève et marche dans les couloirs.

— La température qui avait atteint 39° au cinquième jour, baisse progressivement.

— La T.A. remonte à 12/8.

— Les crises douloureuses ont disparu.

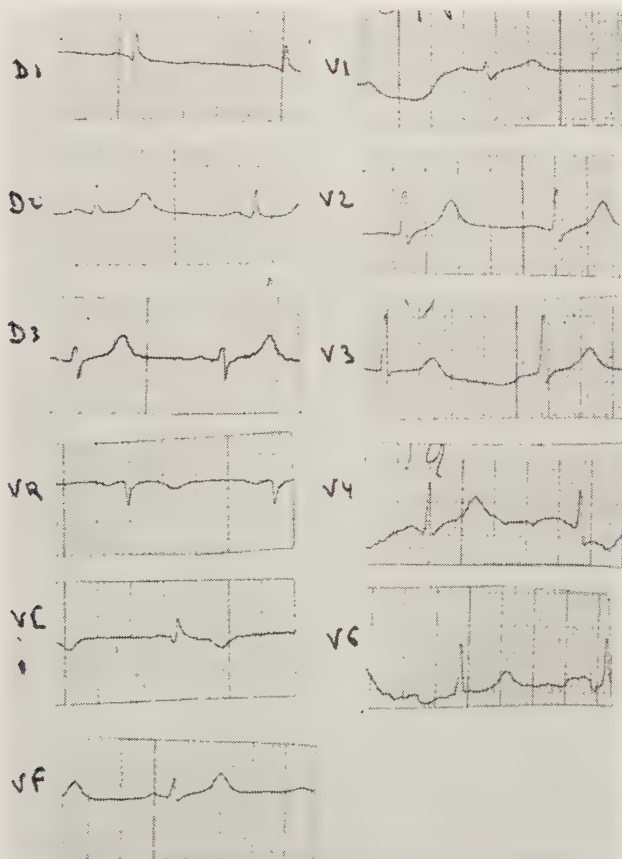
L'E.C.G. du 16 février 1959 montre :

— petite onde Q en D₁ et VL ;

— T plat en D₁, négatif en VL ;

— ST rigide en V₆ (tracé n° 2).

D^r D... — TRACÉ N° 2.



Petit infarctus apical probable, en voie de consolidation.

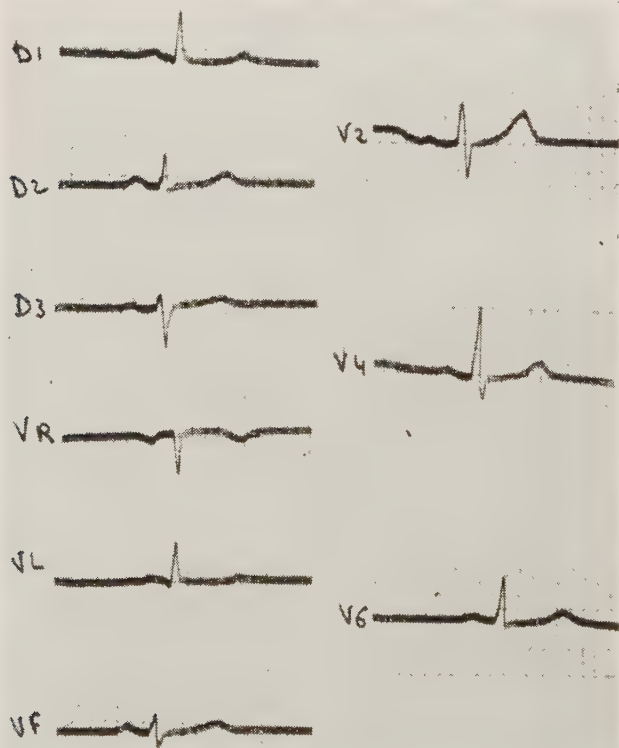
Le malade reprend son activité sans observer aucune contrainte ni régime, mais prend régulièrement 2 comprimés d'aspartate de potassium et de magnésium chaque matin.

Toute tentative d'arrêt entraîne la réapparition de crises angineuses d'effort.

Examen le 28 avril 1960 :

- la T.A. est à 14/8 ;
- le cœur régulier ;
- l'E.C.G., à part une petite onde Q en D₁ et VL, est normal : les signes d'ischémie ont disparu (*tracé n° 3*).

D^r D... — TRACÉ N° 3.



2° M^{me} V..., 68 ans.

— Le 11 mai 1960 cette malade consulte, pour un état de mal angineux avec crises douloureuses rétro-sternales basses obligeant à l'arrêt, depuis le 1^{er} mai.

Jusqu'au 6 mai, les crises cédaient au repos, puis la douleur apparaît même au lit.

— Dans la nuit du 8 au 9 mai survient une douleur intense, angoissante, augmentant progressivement.

Un médecin pratique une injection de prométhazine, péthidine, la malade s'endort.

La maxima de la T.A. est alors à 20.

Le lendemain s'amorce une montée fébrile qui atteindra 38° en trois jours.

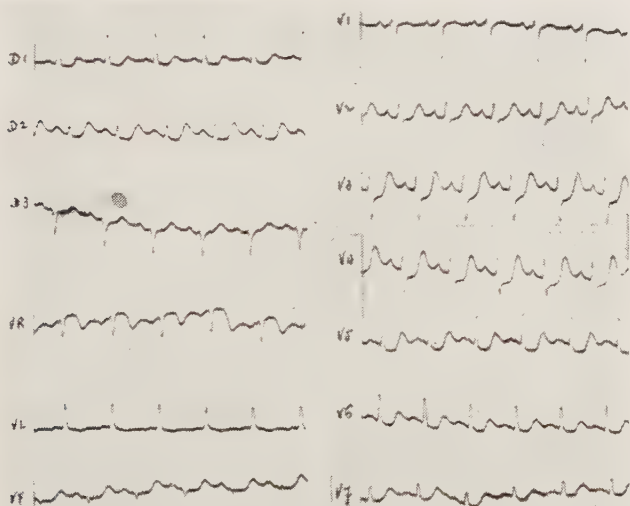
— La région précordiale est toujours douloureuse.

— La T.A. au troisième jour est à 14/9.

— Le cœur est rapide et il existe un galop présystolique apexien.

L'E.C.G. révèle (tracé n° 1) :

M^{me} Vi... — TRACÉ N° 1.



— décalage inférieur de ST en D₁, D₂, V₃, V₄, V₅, V₆, V₇ ;

— inversion de T en V₆.

On pose alors le diagnostic d'infarctus antérieur sous-endocardique, malgré l'absence de modification de QRS, en s'appuyant sur les données cliniques.

Un traitement anticoagulant est institué.

— *Dans la nuit du 11 mai :*

Nouvelle crise douloureuse qui dure deux heures, nécessitant le recours aux opiacés.

— *Le 13 mai :*

On donne à la malade 1 g d'aspartate de potassium et de magnésium, le matin.

L'endolorissement précordial disparaît et ne sera plus ressenti.

— *Le 16 mai :*

La malade est souriante :

— la température est à 37°2 ;

— le cœur est régulier à 75 ;

— la T.A. est à 16/9 ;

— le bruit de galop a disparu et il n'existe plus de signes d'insuffisance cardiaque.

L'E.C.G. (tracé n° 2) montre :

— ST légèrement décalé vers le bas en D₁, V₃, V₄ ;

— T négatif en VL.

Le 13 juin 1960 :

La malade est revue :

— elle se lève depuis deux jours sans éprouver la moindre gêne ;

— la T.A. est à 18/9 ;

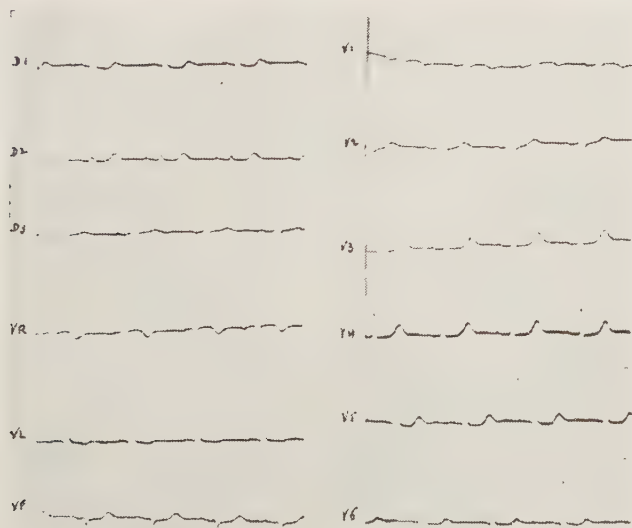
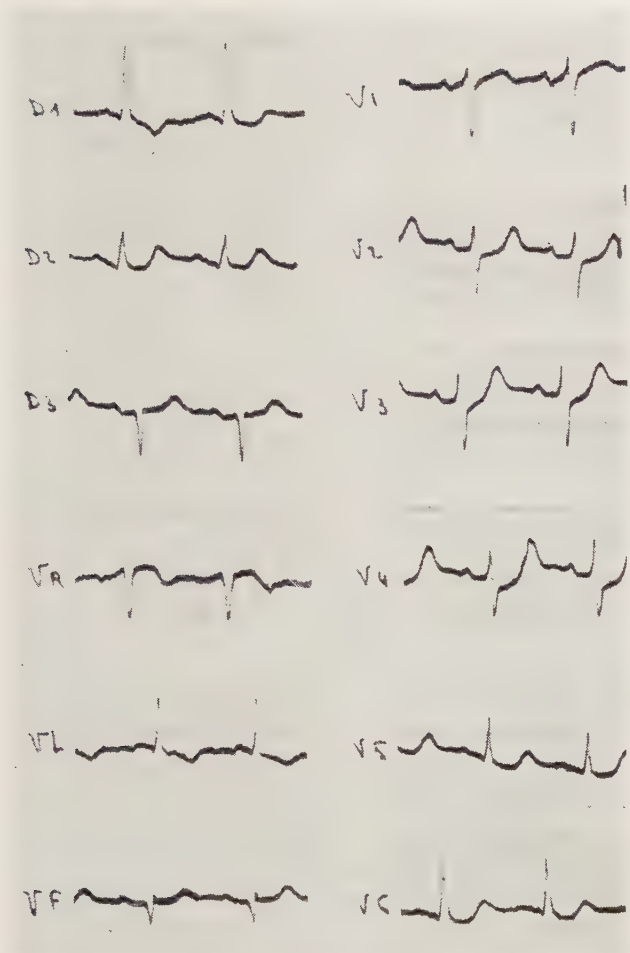
— le cœur est régulier, les bruits normaux.

L'E.C.G. (tracé n° 3) montre :

— une onde T légèrement négative en VL, séquelle très discrète de l'accident du 8 mai.

3° D'autres observations montrent également l'évolution favorable sous aspartate de potassium et de magnésium :

— la douleur cède assez rapidement et réapparaît avec la cessation de la prise du médicament ;



— la remontée tensionnelle s'amorce généralement vers le dixième jour, pour redevenir normale en trois à quatre semaines.

Electriquement.

Le plus souvent l'aspartate ne semble pas avoir influencé l'onde de nécrose, qui existe parfois un an après la crise.

B. — DANS L'ÉTAT DE MAL ANGINEUX.

1° Etudions l'observation de *M. Ch...*, 57 ans.

Malade vu pour la première fois le 23 mai 1960.

Souffre depuis deux mois de crises constrictives sternales hautes irradiant dans le bras gauche et obligeant à l'arrêt.

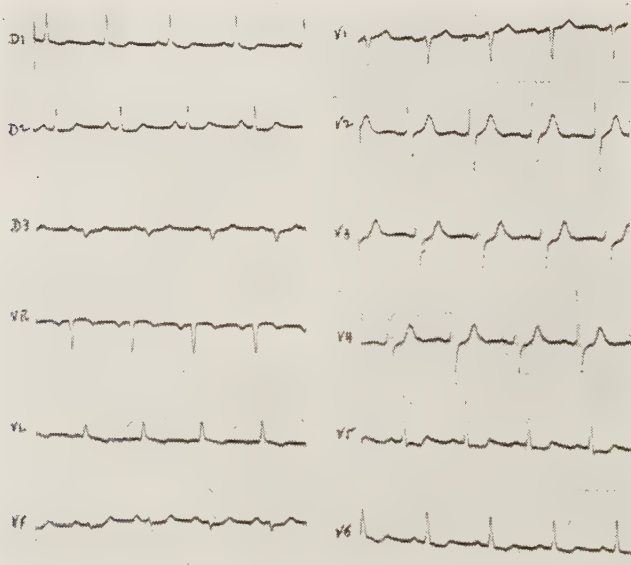
Depuis quelques jours, cette douleur survient au lit : elle est plus durable, plus angoissante.

— La T.A. est de 15/10 ;

— Le cœur est régulier, on ne perçoit ni souffle, ni bruit de galop.

L'E.C.G. (tracé n° 1) montre :

M. Ch... — TRACÉ N° 1.



— des signes d'ischémie-lésion sous-endocardique apicale ;

— décalage inférieur de ST en D₁ D₂, V₁, V₅, V₆.

La scopie montre un cœur un peu gros, d'une cinétique médiocre.

Traitement

— Repos au lit ;

— Anticoagulant ;

— Aspartate 1 g *per os*.

Après une semaine : reprise d'une activité modérée.

— *Malade revu le 13 juin 1960 :*

— ne se plaint d'aucune crise depuis le début du traitement ;

— la T.A. est à 14/8 ;

— le cœur régulier, bruits normaux.

E.C.G. :

— montre une très discrète ischémie ;

— séquelle (onde T en D₁, VL, V₅, V₆).

Scopie :

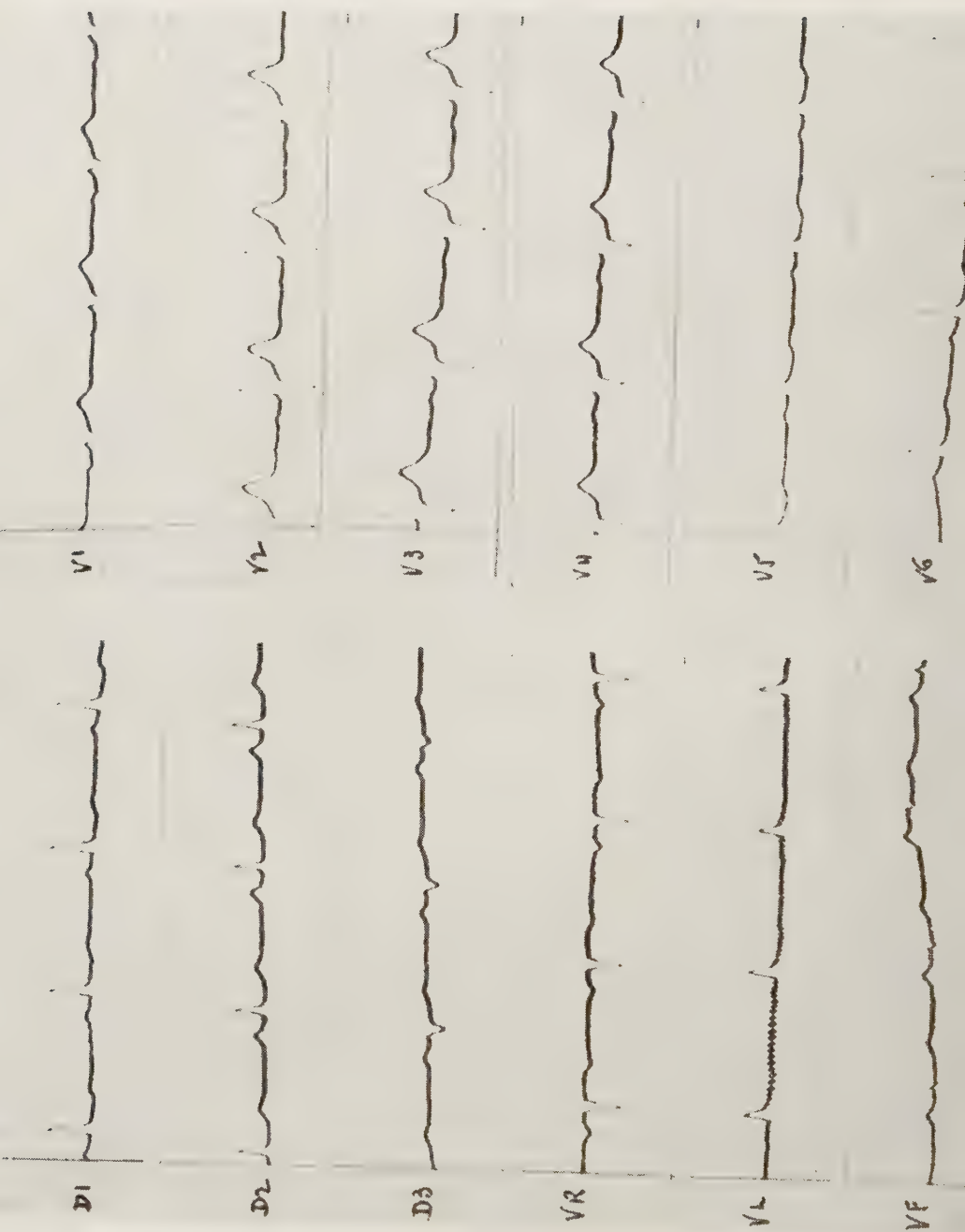
— même aspect que précédemment.

Le traitement est poursuivi chez ce malade.

2° *Dans deux autres cas, l'aspartate associé au traitement anticoagulant :*

— entraîne une disparition totale des crises après quelques semaines de traitement ;

— le tracé d'ischémie-lésion revient à la normale après quelques semaines de traitement.



C. — DANS LES SÉQUELLES D'INFARCTUS DU MYOCARDE.

L'amélioration de la douleur est très nette, par contre pas d'action sur l'électrocardiogramme.

D. — DANS LES SYNDROMES CORONARIENS MINEURS.

Palpitations douloureuses d'effort chez des sujets athéromateux et hypertendus. L'aspartate entraîne une guérison apparente.

E. — DANS LES DYSPNÉES D'EFFORT DES VIEILLARDS ET DES OBÈSES

Sur 15 sujets traités, 13 ont ressenti une amélioration fonctionnelle nette.

F. — HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'aspartate de potassium et de magnésium n'a pas été utilisé comme une médication hypotensive, mais pour corriger l'hypokaliémie résultant de l'emploi du chlorothiazide et de l'asthénie due à la réserpine.

Chez les 10 malades traités, la sensation de fatigue disparaît rapidement par l'emploi de l'aspartate et le chlorothiazide est parfaitement toléré.

*
* *

Nous consignons dans le tableau suivant les résultats concernant l'emploi de l'aspartate associé aux hypotenseurs.

TABLEAU N° II
HYPERTENSION ARTÉRIELLE

	T. A. AU DÉBUT DU TRAITEMENT	TRAITEMENT ASSOCIÉ	Doses d'Aspartat	Après un mois de traitement	
				Tolérance	Fatigabilité liée au traitement
M ^{lle} Ca...	20-12	Résérpine 1 g par jour Chlorothiazide 1,50 g trois fois par semaine	0.50 g	Bonne	0
M ^{me} La...	25-14	Résérpine 1 g par jour Chlorothiazide 1,50 g par jour	1 g	Bonne	0
M ^{me} Hi...	T.A. ramenée à 16-9 avant Aspartat	Résérpine 1 g par jour Chlorothiazide 1,50 g deux fois par semaine	0,50 g	Bonne	0
M. Le...	T.A. ramenée à 16-9 avant Aspartat	Chlorothiazide 1,50 g un jour sur deux	0,50 g	Bonne	0
M. Cr...	T.A. ramenée à 14-8 avant Aspartat	Résérpine 1 g par jour	0,50 g	Bonne	0
M ^{me} Ch...	19-10	Résérpine 1 g par jour Chlorothiazide 1,50 g deux fois par semaine	0,50 g	Bonne	0
M. Hau...	17-10	Chlorothiazide 1,50 g trois fois par semaine	0,50 g	Bonne	0
M ^{me} La...	T.A. ramenée à 16-10 avant Aspartat	Chlorothiazide 1,50 g trois fois par semaine	0,50 g	Bonne	0
M ^{lle} Br...	23-13	Chlorothiazide 1 g par jour	1 g	Bonne	0
M ^{lle} Rop...	T.A. ramenée à 16-9 avant Aspartat	Chlorothiazide 1,50 g trois fois par semaine	0,50 g	Bonne	0

LE TABLEAU CI-APRÈS REPRÉSENTE LA
SYNTHÈSE DES OBSERVATIONS CLINIQUES
DE MALADÉS CARDIOLOGIQUES TRAITÉS PAR
L'ASPARTATE DE POTASSIUM ET L'ASPAR-
TATE DE MAGNÉSIUM.

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS CLINIQUES

INDICATIONS	Nombre de cas	Voie d'administration	Doses d'Aspariat	Petits signes d'intolérance	Très bons	Bons	Moyens	Légers	Nuls
Infarctus du myocarde	5	1 cas <i>per os</i> 4 cas IV puis <i>per os</i>	0,50 g 0,20 g puis 0,50 g	0		5			
Etat de mal angineux	2	<i>per os</i>	0,50 g	0		2			
Séquelles d'infarctus du myocarde	2	<i>per os</i>	0,50 g	0		2			
Angine de poitrine	30	<i>per os</i>	0,50 g $\times$ 4	1	20		7	2	1
Syndromes coronariens mineurs	3	<i>per os</i>	0,50 g	0		3			
Dyspnée d'effort des vieillards et des obèses	15	<i>per os</i>	0,50 g	0		13			2
Hypertension artérielle	10	<i>per os</i>	8/0,50 g 2' à 1'	0		10			
Myocardites	3	<i>per os</i>	4 $\times$ 0,50	0		3			
Précordialgie	1	<i>per os</i>	4 $\times$ 0,50	0		1			
Bloc de branche gauche	1	<i>per os</i>	4 $\times$ 0,50	0		1			

MÉCANISME D'ACTION DE L'ASPARTATE DE POTASSIUM ET DE MAGNÉSIUM EN CARDIOLOGIE

Nous avons vu précédemment le rôle du potassium comme repolarisant de la cellule après la contraction musculaire et le rôle du magnésium dans toutes les réactions enzymatiques du cycle de Krebs.

Nous verrons maintenant le rôle de l'acide aspartique sur l'appareil cardio-vasculaire.

Nous avons vu que l'acide aspartique permet la relance du cycle de Krebs en donnant naissance à l'acide oxalo-acétique par désamination oxydative ou *transamination*.

— D'autre part, nous savons que de tous les muscles le cœur est l'organe le plus riche en transaminases (S.G.O.T.) — (155 000 unités contre 20 dans le sérum).

Or, dans l'infarctus du myocarde on note des élévations des S.G.O.T. de 10 à 25 fois l'activité normale (le maximum apparaissant sept à vingt-quatre heures après la crise).

Cette augmentation de la valeur des S.G.O.T. semble si bien traduire la destruction tissulaire que l'on élimine le diagnostic d'infarctus du myocarde en-dessous d'un certain taux.

On retrouve, d'ailleurs, une élévation du taux des transaminases dans d'autres infarctissements.

On peut suivre l'évolution de l'infarctus du myocarde par l'étude du taux des transaminases S.G.O.T. (une expérimentation est en cours pour étudier l'action de l'aspartate double de potassium et de magnésium sur le taux des S.G.O.T.).

Les premiers travaux de BRAUNSTEIN ont montré que la transamination exigeait la participation d'un acide dicarboxylique aminé ou α -cétonique : acide glutamique, *acide aspartique*.

La transamination glutamique-aspartique prédomine nettement dans les tissus animaux.

Le groupe actif est, selon POLONOVSKI, constitué par un dérivé de la pyridoxine.

Si la transamination et la désamination concourent à la dégradation de tous les acides aminés, la synthèse par transamination et par amination réductrice est pratiquement limitée aux acides aminés dont les acides alpha-cétoniques correspondants peuvent prendre naissance à partir d'autres composés et en particulier des glucides. Ce sont l'acide glutamique, *l'acide aspartique* et l'alanine.

Un autre point est à souligner :

L'injection d'aspartate de potassium et de magnésium chez le rat blanc à la dose de 1 gramme par kilogramme de poids entraîne une chute constante de la consommation d'oxygène, témoin d'une meilleure utilisation.

Des constatations semblables ont pu être faites chez le chien.

De tels faits expliqueraient la sédation des douleurs dans l'angine de poitrine. Le myocarde lors du spasme sur des coronaires athéromateuses utiliserait mieux l'oxygène apporté par le sang grâce à l'aspartate et un débit coronarien, même réduit, assurerait l'hématose du myocarde et éviterait l'apparition de l'angor.

CONCLUSION

Nous avons vu l'action souvent spectaculaire de l'aspartate de potassium et de magnésium sur la douleur dans l'infarctus du myocarde, de même l'atténuation très nette, parfois la suppression des douleurs angineuses.

Par contre, sur le tracé électrocardiographique l'onde de nécrose est peu, ou pas, influencée dans l'infarctus du myocarde. Au contraire, le tracé est souvent amélioré, voire parfois normalisé, dans l'état de mal angineux.

On peut donc penser que l'aspartate de potassium et de magnésium agit sur la douleur en permettant une meilleure utilisation par le myocarde de l'oxygène sanguin et la douleur n'apparaît pas, même si le débit coronarien est très réduit ; par contre, dans l'infarctus constitué l'aspartate ne semble pas capable de modifier l'activité électrique des zones nécrosées.

Avec cette optique, on peut envisager que le traitement prophylactique de l'infarctus pourrait être complété, certes si les anticoagulants et les antispasmodiques sont précieux, par un produit qui permet une meilleure utilisation par le myocarde de l'oxygène du sang coronarien.

L'aspartate de potassium et de magnésium pourrait alors prévenir l'ischémie : l'expérimentation dans ce sens devrait permettre de trouver une nouvelle voie dans le traitement de l'athérome coronarien.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen :
L. BINET.

Le Président :
L. de GENNES.

Le Recteur de l'Université :
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- BESSON (S.). — Aspect biochimique et pharmacodynamique de l'infarctus du myocarde. *Bull. Soc. Pharm. Nancy*, n° 39, 1958.
- BOIVIN. — *Ann. Biol. clin.*, 1960, p. 30-40.
- BRETON. — *Presse médic.*, 1959, p. 2320-2331.
- DUPIN (G.). — *Considérations sur l'action de certains dérivés de l'acide aspartique au cours de cirrhoses*. Thèse Paris, 1959.
- GASIGLIA. — *Gaz. méd. France*, n° 2, 1960, p. 245-249.
- JAYLE (M.-F.). — *Les Biocatalyseurs*, tome I, 1952.
- LABORIT (H.) et coll. — *Presse médic.*, 1958, p. 57.
- LABORIT (H.), WEBER (B.), NIAUSSAT (P.), JOUANNY (J.-M.), GUIOT (G.), ZAWADOWSKI (J.) et BARON (C.). — *Anesth., Analg., Réanim.*, tome XV, n° 3, 1958.
- LABORIT (H.), WEBER (B.), JOUANNY (J.-M.), NIAUSSAT (P.) et BARON (C.). — Le métabolisme de l'ammoniaque et ses perturbations. Importance thérapeutique des sels de l'acide aspartique. *Presse médic.*, n° 93, 31 décembre 1958, p. 2125-2128.
- LABORIT (H.) et WEBER (B.). — Intérêt de l'application aux régulations physiologiques d'un mode de représentation cybernétique. *Presse médic.*, n° 79, 1958, p. 1779-1781.
- LAMARCHE. — Etude expérimentale aspartate (non publiée).
- LARCAN (A.) et HURIET (C.). — *L'E.C.G. dysmétabolique*. Paris, Masson, 1959.
- LECLERC. — *Rod. Pharm.*, 1959, n° 1, p. 3-14.
- MARTIN (J.). — *Le cytochrome C. freinateur métabolique*. Thèse Paris, 1959.
- MELON. — Essais cliniques avec l'aspartate de potassium et de magnésium dans les affections cardiovasculaires. *Agresologie*, 1960, n° 4, p. 443-454.
- MENACHE. — *Ann. Biol. clin.*, 1959, p. 615-618.
- MOYNIER (R.), BASTAUD (J.-M.), GROS et GUIOT. — *Société de méd. milit. franç.*, 9 février 1956.

- PAGET (M.), LANGERON (L.) et GIARD (P.). — De l'aide fournie par la détermination de l'activité transaminasique du sérum dans le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde. *Ann. Biol. clin. franç.*, 1958, p. 16.
- POLONOVSKI. — *Biochimie médicale*, Masson, 1948.
- SELYE (Hans) et RENAUD (Serge). — Prévention par le chlorure de potassium d'une myocardite purulente expérimentale. *Presse médic.*, 1958.
- SELYE (H.). — *The Chemical Prevention of Cardiac Necroses* (N. Y.). Ronald Press., 1 vol., 1958.
- TREZBSKI (A.) et LEWARTOWSKI (B.). — *Bull. Acad. Pol.*, 1959, 7, p. 283-289.
- VERSELDER et coll. — *Acta Cardiologica Belgica*, 14, 1, 1959, p. 7-28.
- WEBER (B.). — *Etude expérimentale et clinique de sels de l'acide aspartique*. Thèse Paris, 1960.
- WEBER (B.), LABORIT (H.), JOUANNY (J.-M.), NIAUSSAT (P.) et BARON (C.). — Modification des signes E.C.G. de l'infarctus du myocarde expérimental chez le lapin par l'injection de sels de l'acide aspartique. *C.R. Soc. Biol.*, Paris. Séance du 22 mars 1958, p. 431-436.

TABLE DES MATIÈRES

I. — L'acide aspartique	1
II. — Les aspartates	3
III. — Etude expérimentale chez l'animal	4
Etude chez l'homme	14
Hypertension artérielle	28
Résumé des opérations cliniques	30
Mécanisme d'action de l'aspartate de potassium et de magnésium en cardiologie	31
Conclusion	33
Bibliographie	35

IMPRIMERIE
GUILLEMOT & DE LAMOTHE
11, Rue Cail, 11
PARIS (10^e)

Dépot légal imp. 2^e tr. 1961, n° 435

